

Взаимодействие (+)-усниновой кислоты и ее некоторых производных с диазометаном

Соколов Д.Н.,* Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф.

Учреждение Российской академии наук Новосибирский институт органической химии Сибирского отделения РАН, пр-т. ак. Лаврентьева, 9, Новосибирск. Факс: (383)330 9752; тел: (383) 330 8870; E-mail: dsokolov@nioch.nsc.ru

Исследованы реакции (+)-усниновой кислоты и ее пиразольных производных с диазометаном в различных условиях; выделены новые производные (+)-усниновой кислоты – продукты расширения цикла, метилирования енольного и фенольного гидроксильных, образования оксианового цикла, а также продукты с аннелированными по циклу А (+)-усниновой кислоты пирановым и фурановым циклами.

Введение

Усниновая кислота является уникальным и доступным отечественным растительным метаболитом. Согласно литературным данным она обладает различными видами биологической активности¹ – противовирусной, антибиотической, анальгетической, противотуберкулезной и инсектицидной. Для использованию усниновой кислоты в синтетической практике во многих случаях необходимо осуществление защиты фенольных гидроксильных групп. Одним из доступных способов является метилирование фенольных гидроксильных групп диазометаном – распространенным реагентом для получения метиловых эфиров спиртов, фенолов, карбоновых кислот. Известно, что авторы работы² с целью получения метиловых эфиров (+)-усниновой кислоты проводили ее реакцию с диазометаном при 4 °С, однако ими было выделено из многокомпонентной смеси продуктов только соединение **2**, содержащее аннелированный к циклу С фурановый цикл, с небольшим выходом (14%) (Схема №1).

В настоящей работе нами было исследовано взаимодействие (+)-усниновой кислоты с диазометаном при более низкой температуре, а также изучена реакция некоторых ее производных с диазометаном в различных условиях.

Результаты и обсуждение

Обработка (+)-усниновой кислоты **1** эфирным раствором диазометана в течение 5 часов при температуре -35 °С (Схема №1) приводит к образованию сложной смеси продуктов, из которой были выделены соединения **2** и **3** с выходами 8% и 7%. Один из продуктов оказался уже известным (соединение **2**), другой образовался в результате метилирования енольного гидроксильного и расширения цикла С – соединение **3**. Нами не были выделены продукты метилирования фенольных.

Проведение реакции с катализаторами, применяемыми для метилирования гидроксилсодержащих соединений диазометаном³, приводило или к исходной (+)-усниновой кислоте **1**

(BF₃·Et₂O, Pd(OAc)₂), или не оказывало влияния на протекание реакции (Co(BF₄)₂·6H₂O). Таким образом,

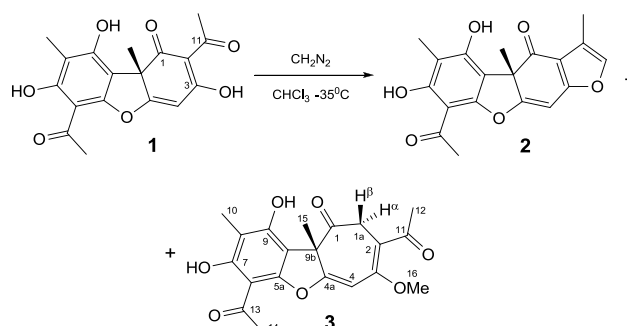


Схема 1

ни понижением температуры, ни использованием катализаторов нам не удалось получить метилированные по фенольным гидроксильным производные, реакция протекает неселективно с трансформацией цикла С усниновой кислоты.

Введение в реакцию с диазометаном при

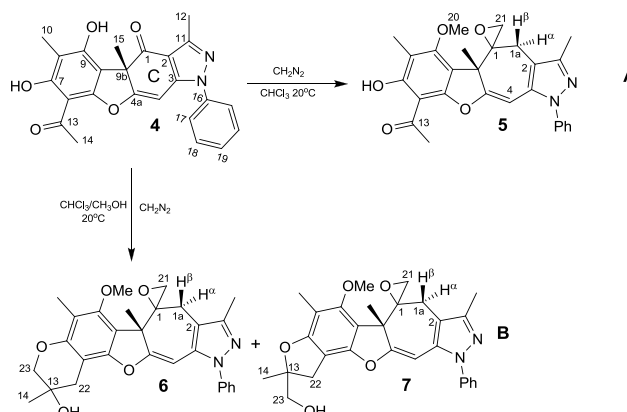


Схема 2

комнатной температуре пиразольного производного (+)-усниновой кислоты **4** привело наряду с метилированием фенольного гидроксильного С₉-ОН к расширению цикла С, а также образованию оксианового цикла из карбонильной группы (C₁=O). Соединение **5** образуется в качестве основного

продукта, по данным спектров ЯМР существует в виде единственного стереоизомера и было выделено с выходом 55% после хроматографии (Схема №2, А).

Образование гомологов и/или оксиранов из карбонильных соединений под действием диазометана зависит от структуры субстрата и условий. Эти реакции можно подавлять или инициировать, варьируя растворители или применяя различные реагенты^{4,5}. В частности, на результат взаимодействия диазометана с карбонильным соединением влияет добавление метанола в реакционную смесь.

В присутствии метанола реакция соединения **4** с диазометаном привела к образованию в качестве основных продуктов соединений **6** и **7** (выделены в виде смеси, соотношение 3:2 по спектру ЯМР ¹H) с суммарным выходом около 50% (Схема №2, В). Помимо метилирования фенольного гидроксила С₉-ОН, расширения цикла С и образования оксирана из карбонильной группы (C₁=O), с диазометаном прореагировал ацетофеноновый фрагмент соединения **4** с образованием аннелированных пиранового и фуранового циклов – соединения **6** и **7** соответственно. Следует отметить, что в результате реакции соединения **6** и **7** также образуются в качестве единственных стереоизомеров.

Образование пиранового и фуранового циклов в соединениях **6** и **7** можно объяснить, предположив следующую схему превращений (Схема 3). Сначала

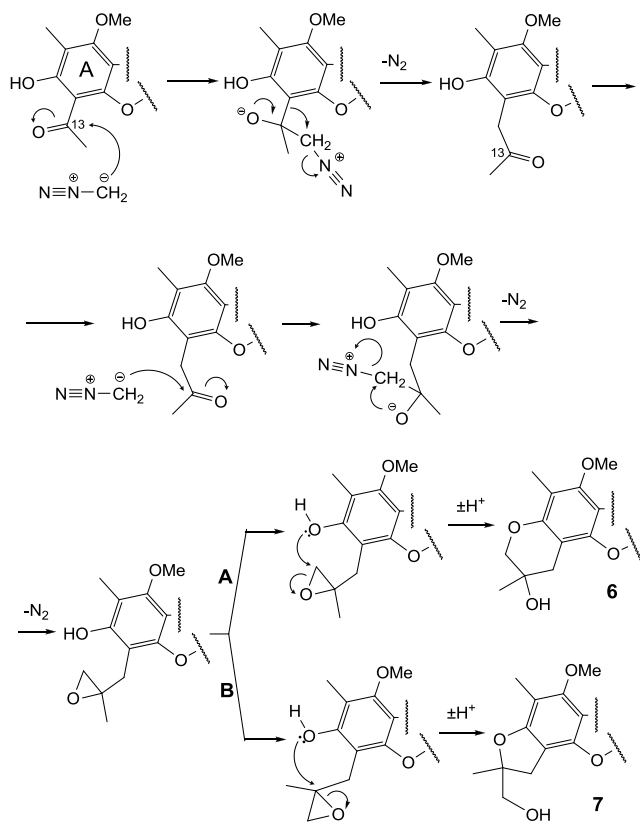


Схема 3

происходит внедрение CH₂-фрагмента между карбонильной группой (C₁₃=O) и ароматическим циклом А. В дальнейшем при взаимодействии с

диазометаном карбонильной группы (C₁₃=O) образуется оксирановый цикл⁶, который раскрывается в результате атаки внутреннего нуклеофила – атома кислорода гидроксильной группы – с последующей гетероциклизацией и образованием соединения **6** (путь А) и соединения **7** (путь В).

Ранее⁷ нами было проведено взаимодействие пиразольного производного **4** усниновой кислоты с боргидридом натрия, в результате чего получен продукт **8** восстановления карбонильной группы (C₁=O) с выходом 94%. (Схема №4, А). Диазометан реагирует с соединением **8** с образованием монометилованного продукта **9** (Схема №4, В). В этом случае, как и предполагалось, не происходит трансформаций в цикле С субстрата, при этом метилирование протекает селективно с образованием 9-О-метилованного производного.

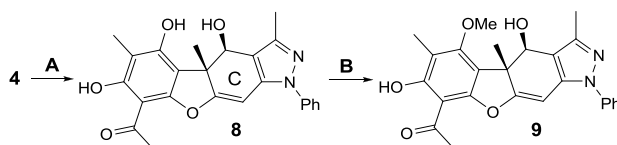


Схема 4

Однако, также не наблюдается трансформаций с участием карбонильной группы (C₁₃=O) – соединение **9** является основным продуктом при проведении реакции как в CHCl₃, так и в метаноле с выходами 80% и 69% соответственно.

Таким образом, нами было осуществлено исследование взаимодействия (+)-усниновой кислоты и некоторых ее производных с диазометаном. (+)-Усниновая кислота бурно реагирует с диазометаном даже при низкой температуре с образованием сложной смеси продуктов, одним из направлений реакций является расширение цикла С. При введении в реакцию с диазометаном модифицированного фенилгидразином производного (+)-усниновой кислоты (соединение **4**) помимо расширения цикла С идут реакции образования оксиранового цикла с участием карбонильной группы (C₁=O) и метилирования фенольного гидроксила С₉-ОН, соединение **5** образуется в качестве основного продукта. Добавление метанола в реакционную смесь способствует взаимодействию с диазометаном карбонильной группы (C₁₃=O) и образованию продуктов **6** и **7**. Восстановленное по карбонильной группе (C₁=O) пиразольное производное (соединение **8**) в реакции с диазометаном селективно дает продукт метилирования фенольного гидроксила С₉-ОН, образующийся с хорошим выходом (соединение **9**).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре DRX-500 фирмы Bruker с рабочей частотой 500.13 МГц для ¹H и 125.76 МГц для ¹³C для растворов веществ в CDCl₃. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя – хлороформа (δ_H 7.24 м.д., δ_C 76.90 м.д.). Масс-спектры (энергия ионизирующих

электронов 70 эВ) регистрировали на масс-спектрометре высокого разрешения DFS Thermo Scientific. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера.

(+)-Усنيновую кислоту **1** {[α]_D +478 (с 0.1; CHCl₃)} выделяли из смеси лишайников рода *Usnea* по методике⁸. Соединение **4** синтезировали согласно методике⁹, N-метил-N-нитрозомочевину и диазометан по методике¹⁰.

Использовали коммерчески доступный NaBH₄. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Merck (60-200 μ).

Взаимодействие усниновой кислоты **1** с диазометаном

К раствору 344 мг (1 ммоль) соединения **1** в 5 мл CHCl₃, помещенного в термостат при температуре -35°C, осторожно при перемешивании приливают раствор диазометана, полученный из 2 г N-метил-N-нитрозомочевины, и оставляют при этой температуре до полной конверсии усниновой кислоты – 4-5 часов (контроль по ТСХ). Приливают 10% уксусную кислоту в диэтиловом эфире до прекращения выделения пузырьков газа. Удаляют из реакционной смеси растворитель и хроматографируют на колонке с силикагелем (60-200 μ), элюент – CHCl₃.

(S)-1,1'-(1,3-дигидрокси-7-метокси-2,10а-диметил-10-оксо-10,10а-дигидро-9Н-циклопента[б]бензофуран-4,8-диил)диэтанон 3. Выход 26 мг (7%). Т.пл. 77-79 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.58 (3H, с, H-15), 2.05 (3H, с, H-10), 2.47 (3H, с, H-12), 2.66 (3H, с, H-14), 2.81 (1H, дд, ²J = 13.0, J_{1a β ,4} = 0.8, H-1a β) 3.93 (3H, с, OCH₃-16), 4.20 (1H, д, ²J = 13.0, H-1a α), 6.62 (1H, д, J_{4,1a β} = 0.8, H-4), 9.55 (1H, с, OH-9), 13.32 (1H, с, OH-7). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 7.28 (к, C-10), 25.38 (к, C-15), 31.18 (к, C-14), 32.09 (к, C-12), 41.07 (т, C-1a), 57.89 (к, C-16), 61.33 (с, C-9b), 97.82 (д, C-4), 101.10 (с, C-6), 103.84 (с, C-9a), 108.26 (с, C-2), 108.87 (с, C-8), 154.46 (с, C-5a), 157.58 (с, C-9), 162.32 (с, C-3), 163.60 (с, C-7), 169.14 (с, C-4a), 195.38 (с, C-11), 200.52 (с, C-13), 217.21 (с, C-1). Найдено: *m/z* 372.1197 [M]⁺ C₂₀H₂₀O₇. Вычислено: M = 372.1204.

Взаимодействие соединений **4** и **8** с диазометаном (общая методика)

К раствору 416 мг (1 ммоль) соединения **4** (418 мг (1 ммоль) соединения **8**) в 5 мл CHCl₃ осторожно при перемешивании приливают раствор диазометана, полученный из 2 г N-метил-N-нитрозомочевины, и оставляют при комнатной температуре до полного прекращения выделения пузырьков газа. Удаляют из реакционной смеси растворитель и хроматографируют на колонке с силикагелем (60-200 μ), элюент – CHCl₃. Получают соединение **5** (соединение **9**). Аналогичным образом из соединения **4** при использовании в качестве растворителя смеси CHCl₃ и метанола (1:1) получают соединения **6** и **7** с суммарным выходом 249 мг (50%).

1-((5aS)-8-гидрокси-6-метокси-3,5a,7-триметил-1-фенил-4,5а-дигидро-1Н-спиро[бензофуоро[3',2':5,6]циклопента[1,2-с]пирозол-5,2'-оксиран]-9-ил)этанон 5. Выход 252 мг (55%). Т.пл. 112-114 °С. [α]_D +69 (с 0.3; CHCl₃). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.73 (3H, с, H-15), 2.11

(3H, с, H-10), 2.14 (1H, дд, ²J = 4.7, J_{21,1a α} = 2.0, H-21), 2.24 (3H, с, H-12), 2.39 (1H, д, ²J = 17.0, H-1a β), 2.44 (1H, д, ²J = 4.7, H'-21), 2.61 (3H, с, H-14), 3.66 (1H, дд, ²J = 17.0, J_{1a α ,21} = 2.0, H-1a α), 3.93 (3H, с, OCH₃-20), 6.10 (1H, с, H-4), 7.34-7.38 (1H, м, H-19), 7.42-7.50 (4H, м, H-17, H-18,), 13.30 (1H, с, OH-7). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 9.66 (к, C-10), 11.57 (к, C-12), 17.95 (к, C-15), 30.17 (т, C-1a), 31.44 (к, C-14), 50.84 (т, C-21), 52.07 (с, C-9b), 58.15 (с, C-1), 61.63 (к, C-20), 91.95 (д, C-4), 102.86 (с, C-6), 111.30 (с, C-9a), 111.35 (с, C-3), 112.75 (с, C-8), 125.19 (д, 2C-17), 127.43 (д, C-19), 129.06 (д, 2C-18), 133.33 (с, C-2), 139.37 (с, C-16), 147.90 (с, C-11), 156.49 (с, C-5a), 163.13 (с, C-9), 163.61 (с, C-7), 163.78 (с, C-4a), 201.62 (с, C-13). Найдено: *m/z* 458.1835 [M]⁺ C₂₇H₂₆O₅N₂. Вычислено: M = 458.1836.

1-((4S,4aR)-4,7-дигидрокси-5-метокси-3,4a,6-триметил-1-фенил-4,4а-дигидро-1Н-бензофуоро[3,2-f]индазол-8-ил)этанон 9. Выход 345 мг (80%). Т.пл. 78 °С. [α]_D +218 (с 0.3; CHCl₃). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.48 (3H, с, H-15), 2.13 (3H, с, H-10), 2.44 (3H, с, H-12), 2.67 (3H, с, H-14), 3.94 (3H, с, H-20), 3.97 (1H, с, OH-1), 5.40 (1H, с, H-1), 5.96 (1H, с, H-4), 7.30-7.51 (5H, м, H-аром), 13.26 (1H, с, OH-7). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 8.94 (C-10), 12.49 (C-12), 17.77 (C-15), 31.30 (C-14), 52.00 (C-9b), 61.49 (C-20), 74.21 (C-1), 89.93 (C-4), 103.92 (C-6), 111.96 (C-2), 112.05 (C-9a), 114.77 (C-8), 122.66 (C-17), 126.55 (C-19), 128.83 (C-18), 136.01 (C-16), 138.86 (C-3), 147.52 (C-11), 157.63 (C-5a), 159.36 (C-9), 162.86 (C-7), 166.71 (C-4a), 201.59 (C-13). Найдено: *m/z* 432.1678 [M]⁺ C₂₅H₂₄O₅N₂. Вычислено: M = 432.16797.

(6bS)-6-метокси-2,5,6b,9-тетраметил-11-фенил-1,2,3,6b,8,11-гексагидроспиро[хромено[6'',5'':4',5']фуоро[3',2':5,6]циклопента[1,2-с]пирозол-7,2'-оксиран]-2-ол 6. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.30 (3H, с, H-14), 1.70 (3H, с, H-15), 2.08 (3H, с, H-10), 2.13 (1H, дд, ²J = 4.8, J_{21,1a α} = 1.8, H-21), 2.21 (3H, с, H-12), 2.36 (1H, д, ²J = 17.1, H-1a β), 2.41 (1H, д, ²J = 4.8, H'-21), 2.61 (1H, д, ²J = 16.5, H-22a), 2.68 (1H, дд, ²J = 16.5, J_{22e,23e} = 2.2, H-22e), 3.64 (1H, дд, ²J = 17.1, J_{1a α ,21} = 1.8, H-1a α), 3.77 (1H, д, ²J = 10.8, H-23a), 3.84 (3H, с, H-20), 3.92 (1H, дд, ²J = 10.8, J_{23e,22e} = 2, H-23e), 6.00 (1H, с, H-4), 7.29-7.35 (1H, м, H-19), 7.39-7.46 (4H, м, H-17, H-18). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 9.80 (к, C-10), 11.54 (к, C-12), 18.21 (к, C-15), 24.67 (к, C-14), 30.21 (т, C-1a), 33.49 (т, C-22), 50.97 (т, C-21), 53.17 (с, C-9b), 58.09 (с, C-1), 61.43 (к, C-20), 64.94 (с, C-13), 73.81 (т, C-23), 90.72 (д, C-4), 99.05 (с, C-6), 110.93 (с, C-3), 112.41 (с, C-9a), 112.76 (с, C-8), 125.13 (д, 2C-17), 127.22 (д, C-19), 128.91 (д, 2C-18), 133.95 (с, C-2), 139.35 (с, C-16), 147.74 (с, C-11), 152.79 (с, C-7), 153.57 (с, C-5a), 155.48 (с, C-9), 164.72 (с, C-4a).

((5bS)-5-метокси-2,4,5b,8-тетраметил-10-фенил-2,5b,7,10-тетрагидро-1Н-спиро[фуоро[2'',3'':6',7']бензофуоро[3',2':5,6]циклопента[1,2-с]пирозол-6,2'-оксиран]-2-ил)метанол 7. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.39 (3H, с, H-14), 1.70 (3H, с, H-15), 2.06 (3H, с, H-10), 2.14 (1H, дд, ²J = 4.8, J_{21,1a α} = 2.2, H-21), 2.21 (3H, с, H-12), 2.36 (1H, д, ²J = 17.1, H-1a β), 2.41 (1H, д, ²J = 4.8, H'-21), 2.77 (1H, д, ²J = 15.2, H-22), 3.13 (1H, д, ²J = 15.2, H'-22), 3.55 (2H, д,

$^2J = 11.8$, H-23), 3.62 (1H, д, $^2J = 11.8$, H'-23), 3.64 (1H, шд, $^2J = 17.1$, H-1a α), 3.85 (3H, с, H-20), 5.99 (1H, с, H-4), 7.29-7.35 (1H, м, H-19), 7.39-7.46 (4H, м, H-17, H-18). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 9.97 (к, C-10), 11.54 (к, C-12), 18.16 (к, C-15), 23.30 (к, C-14), 30.23 (т, C-1a), 34.73 (т, C-23), 50.91 (т, C-21), 52.73 (с, C-9b), 58.08 (с, C-1), 61.27 (к, C-20), 67.93 (т, C-22), 89.80 (с, C-13), 90.72 (д, C-4), 102.40 (с, C-6), 107.15 (с, C-8), 111.04 (с, C-3), 112.28 (с, C-9a), 125.08 (д, 2C-17), 127.20 (д, C-19), 128.91 (д, 2C-18), 133.93 (с, C-2), 139.35 (с, C-16), 147.73 (с, C-11), 150.78 (с, C-5a), 156.98 (с, C-9), 160.20 (с, C-7), 165.05 (с, C-4a).

Библиографический список

- Ingolfsson K. // *Phytochemistry*. 2002. v. 6. p. 729.
- Bertilsson L., Wachtmeister C. // *Acta Chem. Scand.* 1968. v. 22. p. 3081.
- Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Activating Agents and Protecting Groups, ed. by Anthony J. Pearson, William R. Roush. John Wiley & Sons, 1999, 544 p.
- Khan F.A., Satapathy R., Sudheer Sh., Nageswara Rao Ch. // *Tetrahedron Let.* 2005. v. 46. p. 7193.
- Illa O., Rodriguez-Garcia C., Acosta-Silva C., Favier I., Picurelli D., Oliva A., Gomez M., Branchadell V., Ortuno R.M. // *Organometallics*. 2007. v. 22. p.3306.
- Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. Москва: Химия, 1976. 528 с.
- Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф. // *Химия природных соединений*. 2011. №2. с. 188.
- Патент № 2317076C1 РФ. / Салахутдинов Н.Ф., Половинка М.П., Панченко М.Ю. Заявлено 17.04.2008; опубликовано 20.02.2008; Бюлл. №5, 2008. 4 с.
- Takai M., Yoshimasa U., Beisler J.A. // *J. Med. Chem.* 1979. v.22(11). p. 1380.
- Органикум: В 2-х т. Пер. с нем. 4-е изд. Москва: Мир, 2008. Т.2. 488 с.